

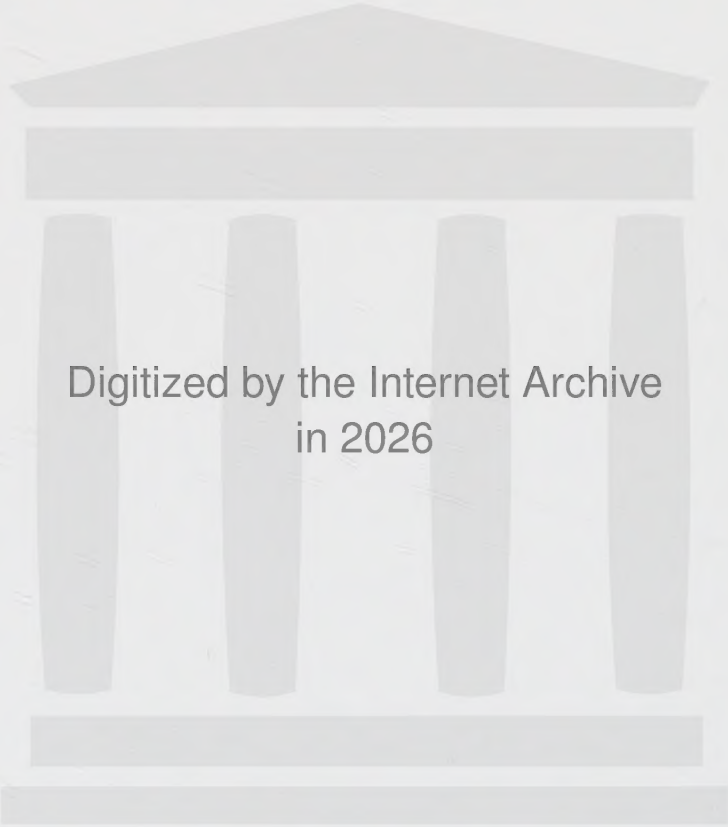
Carcinoma in situ der Vulva

Gabriele Friedl

Diss  
München  
1986



Meinem Vater in Dankbarkeit gewidmet



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41554619\\_0083](https://archive.org/details/IA41554619_0083)

Aus der 1.Frauenklinik der Universität München  
Direktor: Professor Dr.med. J.Zander

Carcinoma in situ der Vulva

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin  
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Gabriele Friedl

aus  
Ingolstadt

München 1986



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Universität München

Berichterstatter

Prof. Dr.med. J. Baltzer

Mitberichterstatter

Prof. Dr.med. J. Zander

Dekan

Prof. Dr.med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung 29. April 1986



## INHALT

|                         |    |
|-------------------------|----|
| Einleitung              | 1  |
| Krankengut und Methodik | 2  |
| Ergebnisse              | 6  |
| Diskussion              | 11 |
| Zusammenfassung         | 18 |
| Literatur               | 20 |
| Addendum                |    |
| - Danksagung            |    |
| - Lebenslauf            |    |



## EINLEITUNG

In seinem Buch "Vulvar Disease" (16) beschreibt Friedrich die historische Entwicklung des Krankheitsbegriffs Carcinoma in situ der Vulva: Während zunächst versucht wurde, Vulva-Veränderungen als Morbus Bowen, als Erythroplasia Queyrat und als carcinoma simplex auseinanderzuhalten, werden diese Veränderungen jetzt unter dem Begriff Carcinoma in situ der Vulva zusammengefasst. Nach Friedrich ist auch die sog. bowenoide Papulose unter diesem Begriff zu subsummieren. Insbesondere in den letzten Jahren weisen einige Autoren (5,8,34) daraufhin, daß zunehmend jüngere Frauen von dieser Krankheit betroffen werden. Die Seltenheit der Erkrankung und das breite Spektrum der mitgeteilten Behandlungsmodalitäten, das von der klinischen Beobachtung bis zur radikalen Vulvektomie reicht, machen die Entscheidung über die Behandlungsart im Einzelfall nicht gerade leicht.

Es erschien deshalb ratsam, die eigenen Erfahrungen im Umgang mit dieser Krankheit mitzuteilen, indem die klinischen und histologischen Ergebnisse sowie die Ergebnisse der Nachsorge sorgfältig erhoben und analysiert wurden.



## KRANKENGUT UND METHODIK

Von 1971 bis 1982 wurden an der 1.Frauenklinik der Universität München 33 Patientinnen mit einem Carcinoma in situ der Vulva behandelt. Im gleichen Zeitraum wurden 250 Patientinnen mit einem invasiven Plattenepithelkarzinom der Vulva registriert, die kombiniert chirurgisch und radiologisch behandelt wurden.

Anhand eines Merkmalkatalogs wurden Daten zur Klinik, zur Histologie und zur Nachsorge erhoben.

### Klinische Daten

- Alter
- Symptomatik
- Symptombdauer
- Malignom in der Anamnese
- Art der Therapie



### Histologische Daten

- Carcinoma in situ
- Carcinoma in situ mit früher Stromainvasion
- Lokalisation
- Multifokales Wachstum
- In-situ-freie Resektionsränder



#### Nachsorgedaten

- Rezidive
- Progression
- Überlebenszeit
- Todesursache

Die klinischen Daten wurden den Krankenblättern entnommen, ebenso die Angaben zum weiteren klinischen Verlauf. War dieser nicht vollständig dokumentiert, wurden die einweisenden Ärzte bzw. die Patientinnen selbst angeschrieben, um so den neuesten Status in Erfahrung zu bringen.

Die histologischen Präparate der Exzisionen oder Vulvektomien wurden jeweils vollständig aufgearbeitet. Die Schnitte, zumeist Großflächenschnitte, wurden mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt. Alle Präparate wurden für diese Untersuchung erneut durchmustert.

Bei der histologischen Beurteilung wurden Kriterien angewendet, wie sie von der International Society for the Study of Vulvar Disease formuliert wurden (22): Verlust der typischen Zellorientierung bzw. der epithelialen Architektur, wobei die gesamte Dicke des Epithels betroffen ist, wenngleich oberflächlich noch Lagen von verhornten Zellen vorkommen können; zelluläre Atypien wie Riesenzellbildung, Mehrkernigkeit, Verschiebung der Kern-Plasma-Relation, Dyskeratose, Einzelzellverhornung, atypische Mitosen bzw. Mitosen in höheren Schichten (Abb.1).

Finden sich zusätzlich epitheliale Aussprossungen über die Basalmembran hinaus ins Stroma, so bezeichnen wir dies als Carcinoma in situ mit früher Stromainvasion (Abb.2). Nicht immer weisen derartige Epithelsprossen Ausreifungsherde auf. Im Unterschied zum sog. mikroinvasiven Vulvakarzinom ist die metrische Bestimmung einer Invasionstiefe nicht sinnvoll, da diese frühinvasiven Epithelzapfen nicht einmal die Länge von 1 mm erreichen.

Die Lokalisation der anatomischen Struktur der Vulva mit



Carcinoma-in-situ-Veränderungen wurde am histologischen Präparat bestimmt. Als multifokal ausgebreitet wird ein Carcinoma in situ bezeichnet, das mindestens zwei Herde aufweist, die durch regelrechtes Epithel getrennt sind. Besonders wurde auf die Resektionsränder geachtet, um zu unterscheiden nach Entfernung im Gesunden bzw. nicht im Gesunden.



Abb.1 Histologisches Bild eines Carcinoma in situ der Vulva: Verlust der Schichtung, Kernpolymorphie, Hyperchromasie, atypische Mitosen.



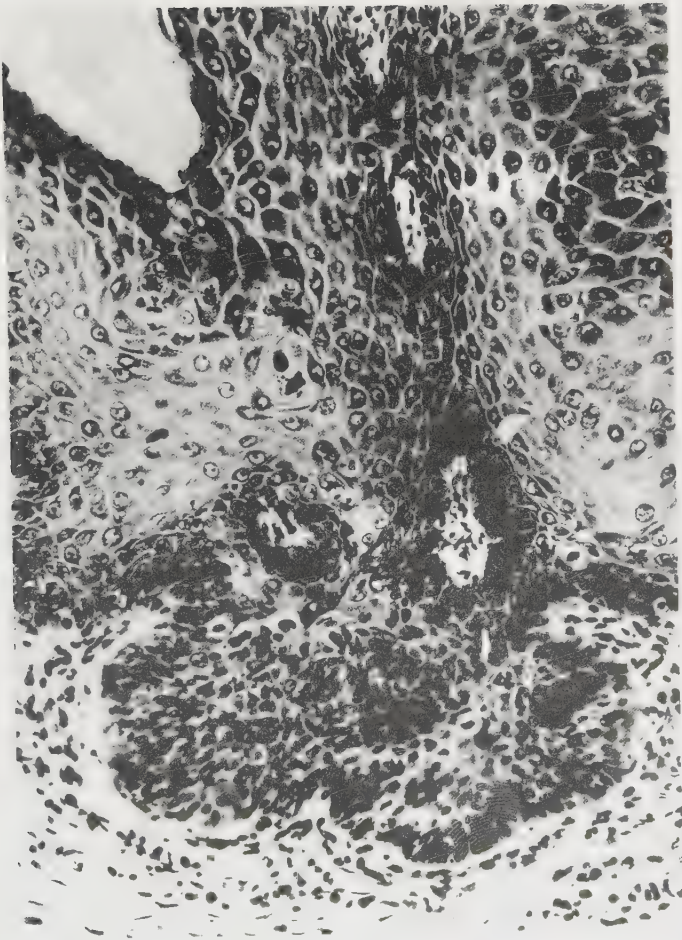


Abb.2 Histologisches Bild eines Carcinoma in situ der Vulva mit früher Stromainvasion: Epitheliale Aussprossung mit Atypien wie in Abbildung 1 beschrieben



## ERGEBNISSE

### Alter

Das mittlere Alter beträgt 56,9 Jahre, die jüngste Patientin war 25 und die älteste 78 Jahre alt (Abb.3). Bei Aufteilung des Untersuchungszeitraums in die Jahre 1971-1976 und 1977-1982 zeigt sich im vorliegenden Krankengut eine deutliche Zunahme des Durchschnittsalters der Patientinnen von 51,4 auf 66,2 Jahre ( $p$  kleiner/gleich 0,01 im Wilcoxon-Test).

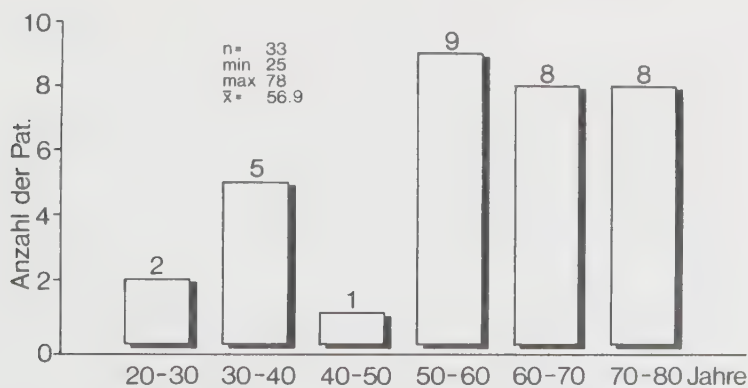


Abb.3 Altersverteilung der 33 Patientinnen mit einem Carcinoma in situ der Vulva



### Malignom in der Anamnese

Die Anamnesen von 8 Frauen weisen ein Karzinom oder ein Carcinoma in situ anderer Organe auf: In 6 Fällen war ein Zervixkarzinom primär radiologisch (Radium/Röntgen) behandelt worden. Diese Behandlungen lagen in 3 Fällen je 17 Jahre und in je einem Fall 8, 9 und 28 Jahre vor der Diagnose des Carcinoma in situ der Vulva. Eine Patientin war ein Jahr vorher wegen eines Carcinoma in situ der Cervix uteri konisiert worden. Bei einer weiteren Patientin wurde gleichzeitig mit dem Carcinoma in situ der Vulva ein Papillom der Harnblasenschleimhaut mit beginnender karzinomatöser Umwandlung diagnostiziert.

### Symptomatik

Das häufigste Einzelsymptom war ein Pruritus vulvae in 10 der 33 Fälle. In weiteren 10 Fällen bestanden keine Beschwerden. Es fielen jedoch bei der Vorsorgeuntersuchung abklärungsbedürftige Befunde an der Vulva auf, die schließlich zur Diagnose des Carcinoma in situ führten.

### Primärbehandlung

Die Behandlung im Beobachtungszeitraum war nicht einheitlich: in 18 Fällen wurde eine einfache Vulvektomie, in 14 Fällen eine Exzision der Veränderung und in einem Fall eine Hemivulvektomie vorgenommen. 5 Frauen wurden zusätzlich bestrahlt: 4 nach Vulvektomie und eine nach Exzision. Während bei nur 3 (33%) der 9 bis 50 Jahre alten Patientinnen eine Vulvektomie vorgenommen wurde, liegt der Anteil für diesen Eingriff bei 62.5% (15/24) für die über 50 Jahre alten Frauen (Tab.1).

### Histologie

Histologisch handelt es sich in 26 Fällen um Carcinomata in situ ohne (vergl. Abb.1) und in 7 Fällen um Carcinomata in situ mit sog. früher Stromainvasion (vergl. Abb.2).



| Alter   | Excision   | Vulvektomie | Summe |
|---------|------------|-------------|-------|
| bis 50  | 6          | 3           | 9     |
| über 50 | 9 (1xRad)  | 15 (4xRad)  | 24    |
| Summe   | 15 (1xRad) | 18 (4xRad)  | 33    |

Tab.1 Alter und Art der Primärbehandlung (Rad=Nachbestrahlung)

Am häufigsten waren histologisch die in-situ-Veränderungen im Bereich der kleinen Labien zu lokalisieren. Ein multifokales Wachstum lag in 5 Fällen vor, d.h. es fanden sich mehrere getrennte Herde mit einem Carcinoma in situ, wobei sich 2 Fälle bei den bis 50 Jahre alten Frauen finden, gagegen nur 3 bei den 24 über 50 Jahre alten Patientinnen (Tab.2).

| Alter   | unifokal | multifokal | Summe |
|---------|----------|------------|-------|
| bis 50  | 7        | 2          | 9     |
| über 50 | 21       | 3          | 24    |
| Summe   | 28       | 5          | 33    |

Tab.2 Alter und multifokales Wachstum

Histologisch wurde in 12 Fällen sowohl nach Vulvektomie als auch nach Excision eine unvollständige Ausschneidung des pathologisch veränderten Epithels diagnostiziert (Tab.3). Eine Abhängigkeit von der Primärbehandlung läßt sich aus diesen Zahlen nicht unmittelbar ableiten, jedoch finden sich



alle 8 Rezidive bei den nicht im Gesunden operierten Frauen.

| Behandlung  | Op im Gesunden | nicht im Gesunden | Summe |
|-------------|----------------|-------------------|-------|
| -----       | -----          | -----             | ----- |
| Excision    | 9              | 6                 | 15    |
| Vulvektomie | 12             | 6                 | 18    |
| -----       | -----          | -----             | ----- |
| Summe       | 21             | 12                | 33    |

Tab.3 Operation im Gesunden und Art der Primärbehandlung

#### Klinischer Verlauf

Die 33 Patientinnen wurden im Mittel 5.9 Jahre nachbeobachtet. Die kürzeste Nachbeobachtungszeit liegt bei 13 Monaten. Eine Patientin konnte über 145 Monate beobachtet werden. In 8 Fällen wurden Rezidive diagnostiziert, die 4-47 Monate nach Ende der Primärbehandlung auftraten. Bei 5 Frauen waren eine lokale Exzision (1x mit Radiatio) und bei 3 Frauen eine einfache Vulvektomie (1x mit Radiatio) vorausgegangen (Tab.4). In allen 8 Fällen mit Rezidiv konnte die Veränderung bei der Primärbehandlung nicht im Gesunden ausgeschnitten werden.

Bei 3 Frauen persistierte die Krankheit weiter und bei einer Frau waren deshalb innerhalb von 6 Jahren 6 Exzisionen erforderlich.

#### Histologische Befunde der Rezidive

Bei 3 der 8 Rezidive wurde wiederum ein Carcinoma in situ gefunden. In 2 Fällen war das Rezidiv nach einem Carcinoma in situ jetzt mit einer frühen Stromainvasion verbunden und in 3 Fällen schließlich zum invasiven Vulvakarzinom fortgeschritten. Die Karzinome traten 12, 20 und 47 Monate nach Ende der Primärbehandlung auf, die je einmal in einer loka-



| Behandlung  | n         | Monate bis Rezidiv |         |
|-------------|-----------|--------------------|---------|
| -----       | -----     | -----              | -----   |
| Excision    | 5 (1xRad) | 24.6               | (11-44) |
| Vulvektomie | 3 (1xRad) | 21                 | ( 4-47) |
| -----       | -----     | -----              | -----   |
| Summe       | 8         | 23.2               | ( 4-47) |

Tab.4 Art der Behandlung und Zeit (in Monaten) bis zum Auftreten eines Rezidivs (Rad=Nachbestrahlung)

len Excision bzw. in einer Vulvektomie mit und ohne Bestrahlung bestand. Bei einer weiteren Patientin fand sich nach 2 In-situ-Rezidiven schließlich doch ein invasives Vulvakarzinom, 47 Monate nach Ende der Primärbehandlung.

#### Status

29 der 33 Frauen mit Carcinoma in situ der Vulva lebten am Ende des Untersuchungszeitraums. 4 Frauen waren verstorben. In 1 Fall stand der Tod im Zusammenhang mit einem zum invasiven Karzinom fortgeschrittenen ursprünglichen Carcinoma in situ der Vulva. Die übrigen Frauen sind intercurrent verstorben.



## DISKUSSION

### Alter

Das mittlere Alter der Patientinnen beträgt in der vorliegenden Untersuchung 56.9 Jahre und erscheint angesichts der sonst mitgeteilten Durchschnittsalter für Patientinnen mit Carcinoma in situ der Vulva sehr hoch. Insbesondere konnte keine Abnahme des Durchschnittsalters in den Untersuchungszeiträumen 1971-1976 bzw. 1977-1982 festgestellt werden. Im Gegenteil: im erstgenannten Zeitraum beträgt das mittlere Alter 51,4 und im zweiten 66.2 Jahre. In der Literatur werden als Durchschnittsalter 38 bis 49 Jahre angegeben (1,4,5,7,8,13,15,34). Bei Bernstein (4) waren 48 % der Frauen unter 41 Jahre alt; insgesamt liegt der Prozentsatz der bis 40jährigen bei den verschiedenen Autoren um 40% (5,7,8,10,31,35). Benedet (3) errechnete für die Patientinnen im ersten Teil seines Untersuchungszeitraums (1970-1974) ein Durchschnittsalter von 60 Jahren und im zweiten Teil (1975-1980) ein Durchschnittsalter von 45 Jahren. Auch Crum (8) bemerkt eine Zunahme der unter 45 Jahre alten Frauen seit 1975. Ein ähnliches Ergebnis berichtet Wolcott (34): er fand eine relative Zunahme der unter 35 Jahre alten Frauen von 6,7 % (1956-1969) auf 29,3 % (1970-1980). Die Frage muß offenbleiben, ob die von uns beobachtete Altersverteilung durch Selektion (z.B. bevorzugte Einweisung älterer Patien-



tinnen in unsere Klinik) oder durch epidemiologische Unterschiede bedingt wird.

#### Malignome in der Anamnese

Zahlreiche Autoren berichten über Zweitmalignome, die sich in der Anamnese von Patientinnen mit einem Carcinoma in situ der Vulva finden. Die angegebenen Prozentsätze schwanken zwischen 12 und 30 % (1,4,5,7,9,10,13,15,31,34,35). Soweit die Art der Zweitmalignome aufgeschlüsselt wird, fällt auf, daß am häufigsten Zervixkarzinome bzw. Carcinomata in situ der Zervix gefunden werden. 8 der 33 Frauen der vorliegenden Untersuchung weisen ein Karzinom bzw. ein Carcinoma in situ auf und auch hier stehen das Karzinom bzw. das Carcinoma in situ der Zervix im Vordergrund (7 Fälle). In einem Fall wurde zusätzlich ein Papillom der Harnblasenschleimhaut mit beginnender karzinomatöser Umwandlung gefunden. Die großen Intervalle zwischen dem Auftreten der Zervixkarzinome und der Carcinomata in situ der Vulva (8-28 Jahre) machen eine direkte Abhängigkeit dieser Ereignisse höchst unwahrscheinlich. Es gibt allerdings epidemiologische Untersuchungsergebnisse (29), die für Frauen mit Zervixkarzinom bzw. mit Carcinoma in situ der Vulva ähnliche ätiologische Faktoren nahelegen.

#### Ätiologie

Einige Autoren, darunter auch Bernstein (4) und Friedrich (15), beobachteten in ihrem Krankengut, daß entweder vor oder gleichzeitig mit der Erkrankung an einem Carcinoma in situ der Vulva ein Herpes genitalis oder Condylomata acuminata aufgetreten waren. In der vorliegenden Untersuchung ließen sich derartige anamnestische Angaben bzw. synchrone Erkrankungen nicht nachweisen. Bernstein (4) betont, daß alle Patientinnen mit Condylomata oder mit Herpes genitalis jünger als 40 Jahre waren und ausnahmslos ein multifokales Carcinoma in situ der Vulva aufwiesen. Für die mögliche



Beteiligung von Viren an der Entstehung von Carcinomata in situ sprechen sowohl bestimmte morphologische Befunde (20) als auch der Nachweis von Herpes- und Papillomaviren in derartigen Veränderungen der Vulva (6,25,26,30,32). Mittlerweile ist es auch gelungen, unterschiedliche Papillomavirustypen zu bestimmen. Die Typen HPV 6 und HPV 11 können insbesondere in gutartigen Condylomen bzw. in niedriggradigen Dysplasien nachgewiesen werden, dagegen finden sich die Typen HPV 16 und HPV 18 in malignen Tumoren und deren Vorstufen der Cervix, der Vagina und eben auch der Vulva (17,18,21). Für die Möglichkeit einer sexuellen Übertragbarkeit spricht der Nachweis von HPV 16 in bowenoiden Papeln der Glans penis und in einem Carcinoma in situ der Cervix bei Sexualpartnern (19). Trotz dieser Befunde bleibt der Zusammenhang zwischen Virusinfektion und Carcinoma-in-situ-Entstehung hinsichtlich möglicher Mechanismen noch unklar (11,36).

### Symptomatik

In fast allen Mitteilungen wird der Pruritus vulvae als häufigstes Symptom aufgeführt. Auch in der vorliegenden Untersuchung war der Juckreiz das häufigste Einzelsymptom. Besonders wichtig erscheint aber die Tatsache, daß viele Autoren über symptomlose Patientinnen, z.T. nur Einzelfälle, z.T. bis über 60 % (1,3,4,5,7,8,9,10,13,15,23,34,35) berichten. Auch 10 von den 33 Patientinnen der vorliegenden Untersuchung waren symptomlos. Diese Tatsache betont die Wichtigkeit, die einer sorgfältigen Inspektion der Vulva im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung zukommt.

### Behandlung

Die in der Literatur mitgeteilten Behandlungsarten des Carcinoma in situ der Vulva umfassen ein sehr weites Spektrum, das von der Vulvektomie über Lokalexcision, lokal zerstörende Methoden wie Cryo- und Laserbehandlung bis zur lokalen



Anwendung von Zytostatika (5-Fluorouracil) oder abwartenden Beobachtung reicht. Radiologische Maßnahmen beim Carcinoma in situ der Vulva werden fast nie angewendet: Crum (8) gibt für eine seiner 41 Patientinnen eine radiologische Behandlung an. Über Nachbestrahlungen wie in der vorliegenden Untersuchung bei inkompletter chirurgischer Entfernung ist im Schriftum nichts zu finden.

Am häufigsten wird versucht, die Krankheit durch lokale Ausschneidung im Gesunden unter Kontrolle zu halten. Bei multifokaler Ausbreitung wird neben der multiplen lokalen Excision die sog. skinning-Vulvektomie empfohlen (10,31). Bei dieser Methode wird die Haut mit subkutanem Bindegewebe möglichst oberflächlich abgetragen und der so entstehende Defekt mit freien Hauttransplantaten unmittelbar gedeckt.

Für die Behandlung mit dem CO<sub>2</sub>-Laser liegen einige kleinere Untersuchungsserien vor, die diese Modalität als sehr effektiv, aber sehr teuer einschätzen lassen: Baggish (2) konnte 32 von 35 Frauen erfolgreich behandeln. Über 33 derartig behandelte Patientinnen berichtet Townsend (33): in 31 Fällen konnten die meist multifokalen Carcinomata in situ auf Dauer beseitigt werden. Ferency (12) fand unter seinen 11 Fällen eine Persistenz (d.h. Wiederauftreten innerhalb eines Jahres) und ein Rezidiv (d.h. Wiederauftreten nach einem Jahr). In einer Untersuchung von Leuchter (28) an 142 Frauen mit Carcinoma in situ der Vulva, die unterschiedlich behandelt wurden, zeigte die Laser-Methode mit 17% (7 von 42) die geringste Rezidivrate.

Woodruff (35) berichtet über 13 Patientinnen, bei denen lokal Zytostatika angewendet wurden. Nur bei 4 Patientinnen war die Behandlung ohne Erfolg. Über eine größere Anzahl berichtet Krupp (27): Die Methode erwies sich bei 35 Frauen in 63% erfolgreich, dagegen sah Buscema (5) ein Ansprechen in nur 3 Fällen von 11 derartig behandelten Patientinnen. Die Schwierigkeit der lokalen Anwendung von 5-Fluorouracil liegt u.a. darin, daß im Laufe der Behandlung äußerst schmerzhaft



Ulzerationen auftreten, die es für die Patientin zum großen Teil unerträglich machen, die Behandlung über die erforderliche Zeit durchzustehen.

Einige Autoren (4,7,13,15) berichten über Patientinnen, die keinerlei Therapie erhielten und sowohl Friedrich (15) als auch Bernstein (4) beobachteten je 5 spontane Regressionen. Außer der Angabe, daß es sich bei diesen nur beobachteten Patientinnen um zumeist junge bzw. sehr junge Frauen handelt, sind keine Charakteristika näher bestimmt, die eine abwartende Beobachtung empfehlen lassen.

Aus der Literatur gewinnt man den Eindruck, daß sich Indikationen für die einzelnen Behandlungsmodalitäten noch nicht allgemein gültig formulieren lassen. Die lokale Excision im Gesunden scheint aber die am weitest verbreitete Behandlungsform zu sein, wobei immer wieder auf die notwendige sorgfältige Nachsorge hingewiesen wird.

#### Klinischer Verlauf

Es finden sich Einzelfälle von Patientinnen, wie auch in der vorliegenden Untersuchung, die an den Folgen eines Vulvakarzinoms verstorben sind, das sich progressiv aus einem primären Carcinoma in situ entwickelt hat (4,14). Insofern kommt dem Auftreten von Rezidiven eine doch entscheidende Bedeutung zu, da die Möglichkeit einer Progression zum invasiven Vulvakarzinom besteht. Neben kasuistischen Mitteilungen (14,24) werden auch in den schon mehrfach zitierten Untersuchungen zum Carcinoma in situ der Vulva Progressionen zum Karzinom mitgeteilt (3,5,8,15,23). Die Zeiträume bis zur Aufdeckung einer Progression zum invasiven Karzinom streuen stark: z.T. kann bereits nach einem Jahr die Invasion nachgewiesen werden, vereinzelt finden sich aber Verläufe über mehrere Jahre bis schließlich ein invasives Karzinom nachgewiesen werden kann. Die mitgeteilten Fälle lassen erkennen, daß die Progression insbesondere bei Frauen auftritt, die bei Diagnose der In-situ-Erkrankung älter als 45 Jahre sind



oder auch bei jüngeren Frauen, die immunsuppressiv behandelt werden. Die 4 Progressionen im vorliegenden Krankengut betrafen Frauen, deren In-situ-Karzinom mit 54, 70, 73 und 75 Jahren diagnostiziert wurde, und es vergingen 12, 20 und zweimal 47 Monate bis zur Aufdeckung der Invasion.

Die vorgelegten Ergebnisse und auch die Angaben in der Literatur lassen erkennen, daß weniger Art oder Ausdehnung des chirurgischen Eingriffs als vielmehr die Operation im Gesunden die Rezidivneigung bestimmen. Darauf weist insbesondere auch Friedrich (15) hin. Dennoch gibt es immer wieder auch Rezidive bei Frauen, deren Primärveränderung zunächst im Gesunden entfernt worden war. Für ein derartiges Persistieren der Krankheit wird die multifokale Ausbreitung verantwortlich gemacht. Im vorliegenden Untersuchungsgut fanden sich bei 5 Patientinnen getrennte Herde eines Carcinoma in situ. Ähnliche Zahlen geben Woodruff (35), Iversen (23) und DiPaola (9) an. 15 der 29 von Forney (13) mitgeteilten Fälle zeigten multifokales Wachstum; Friedrich (15) fand 70% multifokal ausgebreitete Carcinomata in situ. Bernstein (4) sieht einen gewissen Zusammenhang zwischen Alter und Multifokalität: bei den unter 40jährigen fand sich in 48% ein multifokales Wachstum, dagegen nur in 35% bei den über 40 Jahre alten Patientinnen. Andreasson (1) konnte eine auffällige Beziehung zwischen Multifokalität und CIN in der Anamnese nachweisen: Bei 87.7% der Frauen mit CIN wuchs das Carcinoma in situ der Vulva multifokal, dagegen nur in 30.3% der Frauen ohne CIN.



## Abschließende Betrachtung

Aus den Ergebnissen dieses kleinen Krankengutes bzw. aus der Literatur über das Carcinoma in situ der Vulva lassen sich folgende Schlußfolgerungen ableiten:

1. Der Pruritus vulvae ist das häufigste Symptom, jedoch tritt das Carcinoma in situ der Vulva ist häufig symptomlos auf, d.h., die Diagnose hängt wesentlich von der Sorgfalt der Inspektion durch den Arzt ab.
2. Die Behandlung der Wahl scheint die lokale Excision im Gesunden zu sein, ein Verfahren, das auch bei multifokaler Ausbreitung angewendet werden kann. Die Bedeutung der Laserbehandlung wird sich erst nach noch längeren Beobachtungszeiten zuverlässiger beurteilen lassen.
3. Eine sorgfältige Nachsorge ist unabhängig von der Art der Primärbehandlung erforderlich, da mit Rezidiven zu rechnen ist, u.U. verbunden mit dem Risiko einer Progression zum invasiven Vulvakarzinom.
4. Es gibt zahlreiche Hinweise in der Literatur, daß das Carcinoma in situ der Vulva zunehmend häufiger bei jüngeren Frauen zu diagnostizieren ist und nicht selten zusammen mit oder nach Herpes- oder Papillomavirusinfektionen auftritt. Dies führt zur Hypothese einer möglichen viralen Carcinoma-in-situ-Entstehung.



## ZUSAMMENFASSUNG

Die Seltenheit der Erkrankung an einem Carcinoma in situ der Vulva und das breite Spektrum der mitgeteilten Behandlungsmodalitäten rechtfertigen eine Zusammenfassung und Beschreibung der eigenen Erfahrungen, die an einem kleinen Krankengut erworben wurde. Von 1971 bis 1982 wurden an der 1. Frauenklinik der Universität München 33 Patientinnen mit einem Carcinoma in situ der Vulva behandelt. Das mittlere Alter beträgt 56,9 Jahre, die jüngste Patientin war 25 und die älteste 78 Jahre alt. Die Anamnesen von 8 Frauen weisen ein Karzinom oder ein Carcinoma in situ anderer Organe auf: In 6 Fällen war es ein Zervixkarzinom. Das häufigste Einzelsymptom war ein Pruritus vulvae; ein Teil der Frauen war aber symptomlos. Die Behandlung war nicht einheitlich: in 18 Fällen wurde eine einfache Vulvektomie, in 14 Fällen eine Exzision der Veränderung und in einem Fall eine Hemivulvektomie vorgenommen. 5 Frauen wurden zusätzlich bestrahlt. Histologisch handelt es sich in 26 Fällen um Carcinomata in situ ohne und in 7 Fällen um Carcinomata in situ mit sog. früher Stromainvasion. Am häufigsten waren die in-situ-Veränderungen an den kleinen Labien zu lokalisieren. Ein multifokales Wachstum lag in 5 Fällen vor. Histologisch wurde in 12 Fällen eine unvollständige Ausschneidung des pathologisch veränderten



Epithels diagnostiziert. Die 33 Patientinnen wurden im Mittel 5.9 Jahre nachbeobachtet. Bei 8 Frauen wurden Rezidive diagnostiziert, die nur nach inkompletter primärer Entfernung auftraten. 4 Frauen waren bis zum Ende des Untersuchungszeitraums verstorben. In 1 Fall stand der Tod im Zusammenhang mit einem zum invasiven Karzinom fortgeschrittenen ursprünglichen Carcinoma in situ der Vulva. Zusammenfassend lassen sich folgende Schlußfolgerungen ableiten:

- Der Pruritus vulvae ist zwar führendes Symptom, häufig fehlt aber jede Symptomatik.
- Die Behandlung der Wahl scheint die lokale Excision im Gesunden zu sein.
- Eine sorgfältige Nachsorge ist unabhängig von der Art der Primärbehandlung erforderlich, da mit Rezidiven zu rechnen ist, u.U. verbunden mit dem Risiko einer Progression zum invasiven Vulvakarzinom.



## LITERATUR

- (1) Andreasson,B., J.E.Bock: Intraepithelial Neoplasia in the Vulvar Region. Gynecol Oncol 21 (1985) 300-305
- (2) Baggish,M.S., J.H.Dorsey: CO<sub>2</sub> Laser for the treatment of vulvar carcinoma in situ. Obstet Gynecol 57 (1981) 371-375
- (3) Benedet,J.L., K.J.Murhy: Squamous Carcinoma in Situ of the Vulva. Gynecol Oncol 14 (1982) 213-219
- (4) Bernstein.S.G., B.R.Kovacs. D.E.Townsend, C.P.Morrow: Vulvar Carcinoma in Situ. Obstet Gynecol 61 (1983) 304-307
- (5) Buscema,J., J.D.Woodruff, T.H.Parmley. R.Genadry: Carcinoma In Situ of the Vulva. Obstet Gynecol 55 (1980) 225-230
- (6) Cabral.G.A., F.Marciano-Cabral. D.Fry C.K.Lumpkin L.Mercer, D.Goplerud: Expression of herpes simplex virus type 2 antigens in premalignant and malignant vulvar cells. Am J Obstet Gynecol 143 (1982) 611-619



- (7) Caglar,H., S.Tamer, M.M.Hreshchyshyn: Vulvar Intraepithelial Neoplasia. *Obstet Gynecol* 60 (1982) 346-349
- (8) Crum,Ch.P., A.Liskow, P.Petras, W.C.Keng, H.C.Frick: Vulvar Intraepithelial Neoplasia (Severe Atypia and Carcinoma In Situ). A Clinicopathologic Analysis of 41 Cases. *Cancer* 54 (1984) 1429-1434
- (9) DiPaola,G.R., N.G.Rueda-Leverone, M.G.Belardi, S.Vighi: Vulvar Carcinoma in Situ: A Report of 28 Cases. *Gynecol Oncol* 14 (1982) 236-242
- (10) DiSaia,P.J., W.M.Rich: Surgical approach to multifocal carcinoma in situ of the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 140 (1981) 136-145
- (11) Editorial: Human Papillomaviruses and Neoplasia. *Lancet* ii (1983) 435-436
- (12) Ferenczy,A.: Using the laser to treat vulvar condylomata acuminata and intraepidermal neoplasia. *Can Med Assoc J* 128 (1983) 135-137
- (13) Forney,J.P., C.P.Morrow, D.E.Townsend, P.J.DiSaia: Management of carcinoma in situ of the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 127 (1977) 801-806
- (14) Friedman,J, R.G.White, J.J.Moar, S.Browde: Progression of vulval carcinoma in situ. A case report. *S Afr Med J* 64 (1983) 748-749
- (15) Friedrich,E.G., E.J.Wilkinson, Y.S.Fu: Carcinoma in situ of the vulva: A continuing challenge. *Am J Obstet Gynecol* 136 (1980) 830-843



- (16) Friedrich E.G : Vulvar Disease. 2<sup>nd</sup> Edition Vol. 9 in the Series Major Problems in Obstetrics and Gynecology W.B.Saunders Company Philadelphia 1983
- (17) Gissmann.L.: Papillomaviruses and their association with cancer in animals and in man. Cancer surveys 3 (1984) 161-181
- (18) Gross.G., H.Ikenberg, L.Gissmann, M.Hagedorn: Papillomavirus infection of the anogenital region: Correlation between histology, clinical picture and virus type: Proposal of a new nomenclature. J Inv Dermatol 1985
- (19) Gross.G., D.Wagner, B.Hauser-Brauner, H.Ikenberg, L.Gissmann: Bowenoide Papulose und Carcinoma in situ der Cervix uteri bei Sexualpartnern. Ein Beispiel für die Übertragbarkeit der HPV 16-Infektion. Hautarzt 36 (1985) 465-469
- (20) Grouls.V.: Die bowenoide Papulose. Pathologe 4 (1983) 149-153
- (21) Ikenberg.H., L.Gissmann, G.Gross, E.J.Grussendorf-Cohen, H.zur Hausen: Human papillomavirus type 16 related DNA in genital Bowen's disease and in bowenoid papulosis. Int J Cancer 32 (1983) 563-565
- (22) International Society for the Study of Vulvar Disease: New nomenclature for vulvar disease. Report of the Committee on Terminology. Obstet Gynecol 47 (1976) 122-124
- (23) Iversen.T., V.Abeler, P.Kolstad: Squamous Cell Carcinoma in Situ of the Vulva. A Clinical and Histopathological Study. Gynecol Oncol 11 (1981) 224-229



- (24) Jones I., D.Buntine: Progression of Vulval Carcinoma-in-Situ. Aust N Z J Obstet Gynaec 18 (1968) 274-276
- (25) Kaufman R.H., G.R.Dreesman, J.Burek, M.O.Korhonen, D.O.Matson, J.L.Melnick, K.L.Powell, D.J.M.Purifoy, R.J.Courtney, E.Adam: Herpesvirus-induced antigens in squamous-cell carcinoma in situ of the vulva. N Engl J Med 305 (1981) 483-488
- (26) Korhonen M.O., R.H.Kaufman, D.Roberts, N.Walker, E.Adam: Carcinoma in Situ of the Vulva. The Search for Viral Particles. J Reprod Med 27 (1982) 746-748
- (27) Krupp Ph.J., J.W.Bohm: 5-Fluorouracil Topical Treatment of In Situ Vulvar Cancer. A Preliminary Report. Obstet Gynecol 51 (1978) 702-706
- (28) Leuchter R.S., D.E.Townsend, N.F.Hacker, R.G.Pretorius, L.D.Lagasse, M.E.Wade: Treatment of Vulvar Carcinoma in situ with the CO<sub>2</sub>Laser. Gynecol Oncol 19 (1984) 314-322
- (29) Newcomb P.A., N.S.Weiss, J.R.Daling: Incidence of Vulvar Carcinoma in Relation to Menstrual, Reproductive, and Medical Factors. J N C I 73 (1984) 391-396
- (30) Pilotti S., G.Delle Torre, F.Rilke, G.De Palo, K.V.Shah: Immunohistochemical and ultrastructural evidence of papilloma virus infection associated with in situ and microinvasive squamous cell carcinoma of the vulva. Am J Surg Pathol 8 (1984) 751-761
- (31) Rutledge F., M.Sinclair: Treatment of intraepithelial carcinoma of the vulva by skin excision and graft. Am J Obstet Gynecol 102 (1968) 806-818



- (32) Schwartz,P.E.. F.Naftolin: Type 2 herpes simplex virus and vulvar carcinoma in situ. N Engl J Med (1981) 517-518
- (33) Townsend,D.E.. R.U.Levine. R.M.Richart C.P.Crum, E.S. Petrilli: Management of Vulvar Intraepithelial Neoplasia by Carbon Dioxide Laser. Obstet Gynecol 60 (1982) 49-52,
- (34) Wolcott,H.D., D.G.Gallup: Wide local excision in the treatment of vulvar carcinoma in situ: A reappraisal. Am J Obstet Gynecol 150 (1984) 695-698
- (35) Woodruff,J.D., C.Julian, T.Puray, S.Mermut. P.Katayama: The contemporary challenge of carcinoma in situ of the vulva. Am J Obstet Gynecol 115 (1973) 677-686
- (36) zur Hausen,H.: Human genital cancer: Synergism between two virus infections or synergism between a virus infection and initiating events? Lancet ii (1982) 1370-1372



## ADDENDUM

### Danksagung

Herrn Professor Dr.med. J. Baltzer danke ich sehr für die Überlassung des Themas.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv. Doz. Dr. med. R. Kürzl für Einsatz und Unterstützung bei Durchführung und Abfassung der Arbeit.



## Lebenslauf

Name Gabriele Anna Kreszentia Friedl

Geburtsdatum 16.01.56 in Ingolstadt

Schulbildung 1962-1966 Volksschule in Ingolstadt  
1966-1972 Katharinen-Gymnasium Ingolstadt  
1972-1975 Gnadenthal-Gymnasium Ingolstadt mit  
Abiturabschluß.  
Studium 1978-1985 Studium der Human-Medizin an  
der LMU München  
Praktisches Jahr an der Poliklinik München im  
Fachbereich Radiologie, am Klinikum Ingolstadt  
Chirurgie und Innere Medizin

Approbation 9. Juli 1985  
Seit August 1985 am Klinikum Ingolstadt als  
Assistenzärztin tätig.





